

Glutaminsäure, die auf den gewöhnlichen 12 Stunden-Chromatogrammen sehr nahe beieinander liegen. Als Reagens zum Nachweis der Aminosäuren bedienten wir uns einer 0,1-proz. Ninhydrinlösung in iso-Propylalkohol.

Glutaminsäure wurde mit Cl. Welchii S.R. 12 nach den Angaben von Gale<sup>1)</sup> und Krebs<sup>2)</sup> bestimmt. Die Einzelheiten sind a.a.O. beschrieben<sup>3)</sup>.

### Zusammenfassung.

1. Homogenat oder Suspensionen von Mitochondrien aus Rattenleber bilden aus Glutaminsäure Asparaginsäure. Die Asparaginsäure wurde durch Papierchromatographie nachgewiesen. Malonat hemmt die Reaktion.

2. Die Lebermitochondrien enthalten eine sehr wirksame Transaminase (Glutaminsäure-Oxalessigsäure).

3. Da die Mitochondrien alle Fermente des Tricarbonsäurecyclus enthalten, wird angenommen, dass nach der Desaminierung der Glutaminsäure zur  $\alpha$ -Ketoglutarsäure Oxalessigsäure entsteht, welche mit der überschüssigen Glutaminsäure unter Bildung von Asparaginsäure reagiert.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

---

## 41. Derivate des $\alpha$ -Aminopyrrols.

I. Mitteilung.

### Sterische Resonanzbeeinflussung

von C. A. Grob und P. Ankli.

(27. I. 50.)

In einer früheren Mitteilung<sup>4)</sup> wurde gezeigt, dass das Kondensationsprodukt I aus Formylbernsteinsäure-äthylester und Alanin-äthylester bei der Behandlung mit Alkalialkoholat nicht in das Dihydropyridin-Derivat IIa, sondern in das substituierte  $\alpha$ -Pyrrolon III übergeht. Das analoge Kondensationsprodukt IVa aus Formylbernsteinsäure-dinitril (Oxymethylen-äthylendicyanid) (V, R = H) und Alanin-äthylester ergab bei der Behandlung mit Alkalialkoholat ein ähnliches Resultat. An Stelle eines Dihydropyridin-Derivates IIb entstand in guter Ausbeute ein Derivat des  $\alpha$ -Aminopyrrols, nämlich die bicyclische Verbindung VIIIa. In der Folge zeigte es sich, dass diese Reaktion auch auf andere Derivate des Aminomethylen-bernsteinsäure-dinitrils (IV) anwendbar ist. Die so erhältlichen substi-

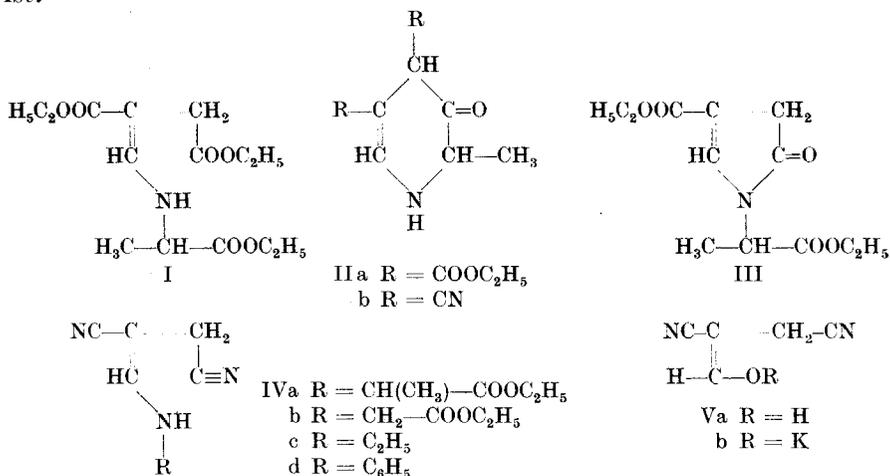
<sup>1)</sup> E. F. Gale, Biochem. J. **39**, 46 (1945).

<sup>2)</sup> H. A. Krebs, Biochem. J. **43**, 51 (1948).

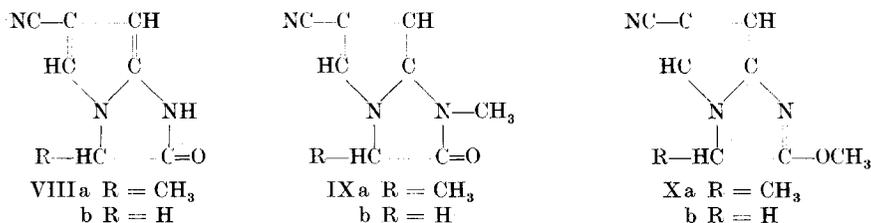
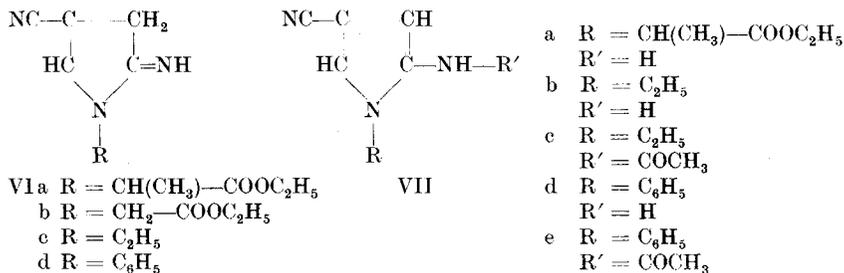
<sup>3)</sup> J. Frei & F. Leuthardt, Helv. **32**, 1137 (1949).

<sup>4)</sup> C. A. Grob & P. Ankli, Helv. **32**, 2010 (1949).

tuieren  $\alpha$ -Aminopyrrole zeigen in mancher Hinsicht ein interessantes Verhalten, wovon in dieser und in einer weiteren Mitteilung die Rede ist.



Das noch nicht beschriebene Oxymethylen-äthylendicyanid (Va), welches nur als Salz beständig ist, wurde durch Kondensation von Äthylendicyanid mit Ameisensäure-äthylester in Gegenwart von Kalium-tert. Amylat erhalten. Das Kaliumsalz Vb lieferte mit Alanin-äthylester das ( $\alpha$ -Carbäthoxy-äthylaminomethylen)-bernsteinsäure-dinitril (IVa). Mit Glycin-äthylester, Äthylamin und Anilin wurden die analogen Verbindungen IVb bis d erhalten<sup>1)</sup>.



<sup>1)</sup> Die Kondensationsprodukte mit Glycin- und Alanin-ester sind seither von F. Bergel & A. Cohen beschrieben worden: U.S. 2384068; Chem. Abstr. **40**, 2853 (1946).

Das Kondensationsprodukt IV a, ein Derivat des  $\beta$ -Aminoacrylonitrils, ging in Gegenwart von Alkalialkoholaten in guter Ausbeute in eine kristalline Verbindung der Zusammensetzung  $C_8H_7ON_3$  über. Da sie sich mit den üblichen Mitteln nicht dehydrieren liess, mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung erzeugte und in wasserfreiem Milieu kein Salz bildete, konnte es sich nicht um das Dihydropyridin-Derivat II b handeln. Vielmehr war unter Addition des Iminowasserstoffatoms an die Cyanogruppe Ringschluss zu einem nicht fassbaren  $\alpha$ -Pyrrolimin VI a eingetreten. Letzteres isomerisiert spontan zum  $\alpha$ -Aminopyrrolderivat VII a und erleidet unter Alkoholabspaltung Ringschluss zum bicyclischen Lactam VIII a<sup>1</sup>). Das Kondensationsprodukt IV b lieferte in analoger Reaktionsfolge das bicyclische Lactam VIII b. Dass diesen Verbindungen nicht die ebenfalls denkbare Imidazolstruktur XI (R =  $CH_3$  oder H) zukommen kann, wird weiter unten begründet.

Die intermediäre Bildung von  $\alpha$ -Aminopyrrolen kann an Hand des Äthylaminomethylen-bernsteinsäure-dinitrils (IV c) gezeigt werden. Die Behandlung dieser Verbindung mit Kaliumäthylat führt zu einer luftempfindlichen Base, dem 2-Amino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VII b).

In der Literatur werden diese wenig stabilen, basischen Pyrrolderivate durchwegs als echte  $\alpha$ -Amino-pyrrole formuliert<sup>2</sup>), obschon die  $\alpha$ -Pyrrolimin-formen VI a bis d, über welche sie in unserem Falle zweifellos entstehen, diskutierbar wären; dies um so mehr, als sich für die analogen Oxyverbindungen, z. B. die Verbindung III, die  $\alpha$ -Pyrrolonform als zutreffend erwiesen hat<sup>3</sup>). Da aber diese Verbindungen relativ starke Basen sind und weder in saurem noch in alkalischem Milieu Ammoniak abspalten, ziehen wir ebenfalls die Formulierung als  $\alpha$ -Aminopyrrole vor.

Mit Acetanhydrid liefert das 2-Amino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VII b) ein beständiges N-Acetylderivat VII c, welches mit Ehrlich's Reagenz die für Pyrrolderivate mit freier  $\alpha$ -Stellung charakteristische Rotfärbung gibt. Ausgehend vom Oxymethylen-äthylen-dicyanid (V) und Anilin werden in einer analogen Reaktionsfolge das 2-Amino-1-phenyl-4-cyano-pyrrol und sein N-Acetylderivat (VII d und e) erhalten. Es ist bemerkenswert, dass das primäre Kondensationsprodukt IV d nicht einheitlich ist<sup>4</sup>). Anscheinend liegt die Form IV d im Gemisch mit der isomeren Schiff'schen Base vor, in der sich die Doppelbindung in Konjugation zum Benzolring befindet. Es würde sich somit um einen Fall von prototroper Tautomerie handeln, der aber nicht weiter untersucht wurde.

<sup>1</sup>) Wie uns privat mitgeteilt wurde, sind Ringschlüsse dieser Art fast gleichzeitig auch in den Laboratorien der Firma *Hoffmann-La Roche & Cie. AG.*, Basel und Welwyn Garden City, beobachtet worden.

<sup>2</sup>) *H. Fischer & H. Orth*, Die Chemie des Pyrrols, Bd. I, S. 110, Leipzig 1934; ferner *H. Fischer, H. Guggemos & A. Schäfer*, A. **540**, 30 (1939).

<sup>3</sup>) *C. A. Grob & P. Ankli*, loc. cit.

<sup>4</sup>) Siehe Experimenteller Teil.

Das bicyclische Lactam VIIIa ist eine relativ saure Verbindung und löst sich schon in verdünnten Alkalicarbonaten. Während Eisen(III)-chlorid keine Farbe erzeugt, fällt die Reaktion mit *Ehrlich's* Reagenz positiv aus. Mit Dimethylsulfat wird die N-Methylverbindung IXa gebildet. Diazomethan liefert neben 80% obiger N-Methylverbindung 20% des isomeren Methyläthers Xa. Beide sind unlöslich in verdünnten Alkalihydroxyden und Mineralsäuren. Die Methylierung des Lactams VIIIb verlief analog, indem ausser dem N-Methylderivat IXb der Methyläther Xb entstand. Diese Reaktionen sprechen gegen die Formulierung der Lactame VIIIa und b als Imidazol-4-Derivate XI ( $R = CH_3$  bzw. H), welche in der Literatur als schwache Basen beschrieben werden<sup>1)</sup>. Ebenso können die Methyläther Xa und b nicht als Imidazolderivate XII formuliert werden, da diese deutlich basischen Charakter haben müssten. Im übrigen ist die Entstehung einer neutralen N-Methylverbindung aus einem Imidazolonderivat wie XI nicht ohne Umlagerung möglich.

Eindeutig widerlegt werden die alternativen Formeln XI und XII durch die Infrarot- und Ultraviolett-Spektren. Das IR.-Spektrum des Lactams VIIIa weist die für die NH- und CO-Gruppe charakteristischen Banden bei 2,93 bzw. 5,80  $\mu$  auf. Im Spektrum des N-Methylderivates IXa ist die NH-Bande abwesend. In demjenigen der O-Methylverbindung Xa fehlt sowohl die NH-Bande als auch die CO-Bande; dafür ist eine neue bei 6,29  $\mu$  vorhanden, welche der N=C-Doppelbindung entspricht.

Wie aus Fig. 1 hervorgeht, liefern das Lactam VIIIa und sein N-Methylderivat IXa fast identische UV.-Spektren. Andererseits sind in bezug auf Lage der Maxima und Minima die Spektren des dem Lactam VIIIa entsprechenden Anions XV sowie des Methyläthers Xa sehr ähnlich und nur durch eine geringe Rotverschiebung von den beiden obigen Spektren verschieden. Man muss deshalb annehmen, dass in allen vier Verbindungen eine ähnliche Elektronenverteilung besteht. Da für den Methyläther die Iminoätherstruktur X durch die chemischen Befunde und das IR.-Spektrum gesichert ist, müssen im Lactam VIIIa und in seinem N-Methylderivat IXa die Elektronen weitgehend in Richtung auf die zwitterionische Grenzform XIIIa verschoben oder verschiebbar sein. Diese Mesomerie, die schon in der gewöhnlichen Carbonamidgruppe eine gewisse Rolle spielt<sup>2)</sup>, wird im vorliegenden System um so ausgeprägter sein, als hier Konjugation der  $\pi$ -Elektronen der Carbonamidgruppe zum Pyrrolring möglich ist. Daneben spielen sicher noch Grenzformeln wie XIIIb beim Lactam bzw. XIV beim Methyläther eine gewisse Rolle.

<sup>1)</sup> Siehe z. B. H. Finger, J. pr. [2], 76, 93 (1907).

<sup>2)</sup> F. Arndt & B. Eistert, B. 71, 2040 (1938).

Die Mesomerie in Richtung auf die zwitterionischen Strukturen XIIIa und b hat zur Folge, dass das Wasserstoffatom der Amidgruppe relativ leicht als Proton ablösbar wird, was die bereits in verdünnter Sodalösung eintretende Salzbildung erklärt. Ein weiterer Anstoss zur Stabilität des Anions XV wird durch die Ausbreitungsmöglichkeit der negativen Ladung auf die benachbarte Carbonylgruppe und den Pyrrolring gegeben.

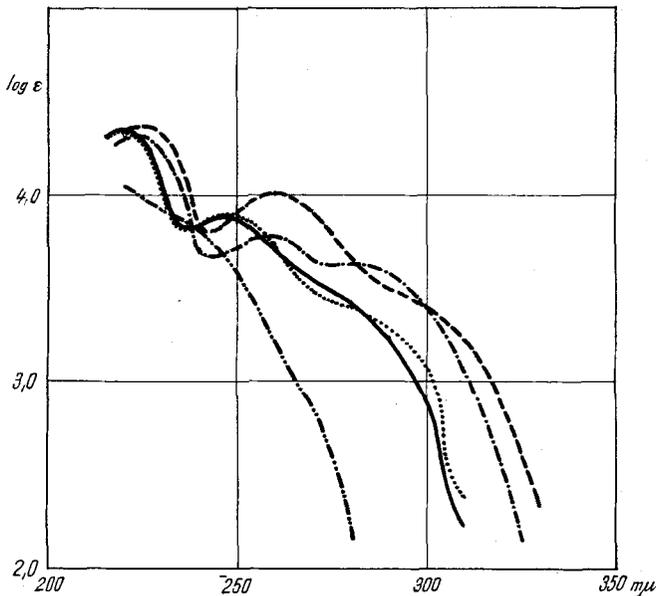
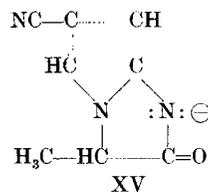
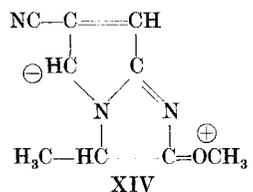
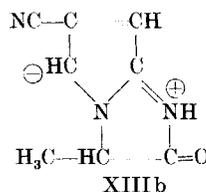
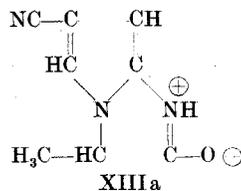
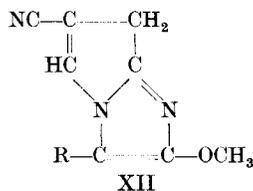
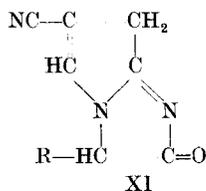


Fig. 1.

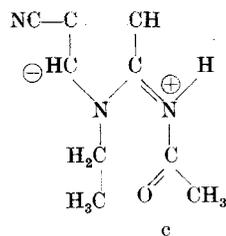
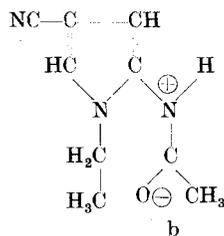
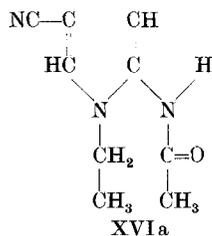
- Bicyclisches Lactam VIII a in Äthanol.  $\lambda_{\max.}$  220 und 246  $\mu$ ;  $\log \epsilon$  4,35 bzw. 3,9.  
 - - - Bicyclisches Lactam VIII a in 0,1-n. NaOH.  $\lambda_{\max.}$  225 und 260  $\mu$ ;  $\log \epsilon$  4,37 bzw. 4,01.  
 ..... N-Methylderivat IX a in Äthanol.  $\lambda_{\max.}$  220 und 247  $\mu$ ;  $\log \epsilon$  4,35 bzw. 3,9.  
 - · - · O-Methylderivat X a in Äthanol.  $\lambda_{\max.}$  223 und 255  $\mu$ ;  $\log \epsilon$  4,32 bzw. 3,78.  
 - - - - 2-Acetamino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VIIc oder XVIa) in Äthanol.

Es ist nun bemerkenswert, dass die Resonanz zwischen der mesomeren Carbonamidgruppe und dem Pyrrolring an gewisse sterische Voraussetzungen gebunden ist. So genügt die Flankierung durch Carbonylgruppe und Pyrrolring allein nicht, um dem Imidwasserstoff eine merkliche Acidität zu verleihen, denn das vergleichbare 2-Acetylamino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (XVIa), welches auch durch die Grenzformeln XVIb und c wiedergegeben werden kann, bildet auch in Natronlauge kein Salz. Ferner ist sein UV.-Spektrum (Fig. 1) deutlich von demjenigen des bicyclischen Lactams verschieden. Während dieses zwei deutliche Maxima bei 220  $\mu$  und 246  $\mu$  aufweist,

besitzt das einfache Pyrrolderivat XVI oberhalb  $220 \mu$  überhaupt kein Maximum bei allgemein niedrigerer Extinktion. Daraus ist zu schließen, dass in dieser Verbindung die Elektronen der mesomeren Carbonamidgruppe gar nicht oder nur in untergeordnetem Masse nach Grenzformel XVIc mit dem  $\pi$ -Elektronensystem des Pyrrolringes in Wechselwirkung treten. Das unterschiedliche chemische und optische Verhalten der beiden Verbindungen kann nur auf einen sterischen Faktor zurückgeführt werden, nämlich auf die im Lactam durch die Doppelringstruktur aufgezwungene Coplanarität des Pyrrolringes und der mesomeren Carbonamidgruppe. Diese Coplanarität ist aber bekanntlich Voraussetzung für die Resonanz im Gesamtsystem.



Im monocyclischen Pyrrolderivat XVI sowie in dessen Anion könnte nennenswerte Resonanz nur bei Fixierung der drehbaren Acetamidgruppe in der Ebene des Pyrrolringes eintreten. Die Betrachtung von Kalottenmodellen<sup>1)</sup>, welche wenigstens ein angenähertes Bild des wahren Sachverhaltes geben, zeigt nun, dass die in Frage kommenden planaren Grenzstrukturen wie XVIb und c infolge Hinderung durch den ortho-Substituenten nicht ohne Spannung realisierbar sind<sup>2)</sup>. Daraus dürfte geschlossen werden, dass die Resonanz zwischen Carbonamidgruppe und Pyrrolring gehindert ist. Da im all-

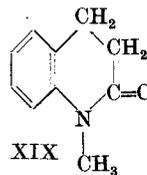
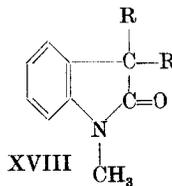
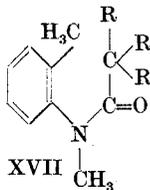


<sup>1)</sup> Es wurden *Fisher-Hirschfelder*-Modelle benützt.

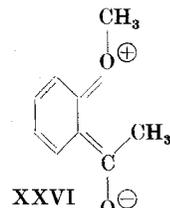
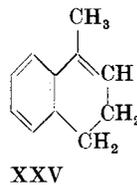
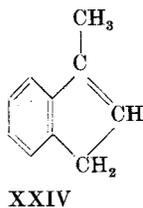
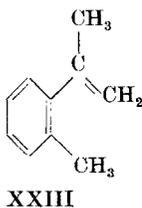
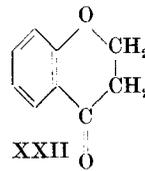
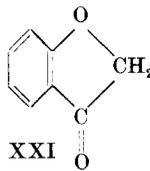
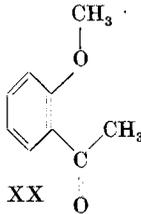
<sup>2)</sup> Das gilt auch dann, wenn die Seitenkette um  $180^\circ$  um die C—N-Bindung gedreht wird.

gemeinen die Farbe mit der Grösse der Resonanz zwischen polaren Grenzformen vertieft wird, muss die Absorption der offenen Verbindung XVI relativ kurzwellig ausfallen<sup>1)</sup>.

Im Gegensatz dazu ist im bicyclischen Lactam XIII die Coplanarität des konjugierten Systems durch den Ringschluss erzwungen und die Resonanz dadurch in höchstem Masse begünstigt, was sich in der erhöhten Acidität und in der längerwelligen UV.-Absorption äussert. Die Beobachtung, dass Ringschluss bei sonst gleichem Chromophor zu einer Rotverschiebung im Spektrum führen kann, ist schon mehrfach gemacht worden<sup>2)</sup>. Erwähnt seien beispielsweise die von *Ramart-Lucas* und Mitarbeitern untersuchten Verbindungen vom Typus XVII, XVIII und XIX.



Diese Autoren zeigten, dass die nach längeren Wellen verschobene Absorption der cyclischen Verbindungen XVIII und XIX einzig auf dem Ringschluss, also auf einem sterischen Effekt beruhen kann<sup>3)</sup>. Erwähnt seien ferner die Rotverschiebungen beim Übergang von *o*-Methoxyacetophenon (XX) zu seinen cyclischen Derivaten XXI und XXII<sup>4)</sup> sowie vom *o*-Methylstyrol-derivat XXIII zum Inden-derivat XXIV und 1,2-Dihydronaphthalin-derivat XXV<sup>5)</sup>.



<sup>1)</sup> Siehe *L. N. Ferguson*, *Chem. Reviews* **43**, 385 (1948).

<sup>2)</sup> Siehe z. B. *Mme Ramart-Lucas*, *Bl. [5]* **9**, 850 (1942), **10**, 13 (1943).

<sup>3)</sup> *Mme Ramart-Lucas & Mlle Biguard*, *Bl. [5]* **2**, 1383 (1935).

<sup>4)</sup> *Mme Ramart-Lucas & M. J. Hoch*, *Bl. [5]* **2**, 1381 (1935).

<sup>5)</sup> *Mme Ramart-Lucas & M. J. Hoch*, *Bl. [5]* **5**, 848 (1938).

Die oben gegebene Erklärung dürfte auch hier gültig sein, da bei diesen nicht ringgeschlossenen Verbindungen ein Teil der für die Resonanz (und damit für die Lichtabsorption) massgebenden polaren Grenzformen, wie z. B. XXVI, sterisch etwas gehindert sind. In den analogen cyclischen Verbindungen dagegen ist die Resonanz infolge der erzwungenen Coplanarität sehr begünstigt.

Der eine von uns (C.A.G.) dankt der *Haco-Gesellschaft AG.*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit. Wir möchten ferner auch an dieser Stelle Herrn Prof. *R. B. Woodward*, Cambridge, USA., für die Aufnahme und Interpretation der IR.-Spektren, sowie Herrn Prof. *Sune Bergström*, Lund, für einen Teil der UV.-Spektren bestens danken.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ .

#### Kaliumsalz des Formylbernsteinsäure-dinitrils (Vb).

50 g Äthylendicyanid, in 500 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, wurden während zwei Tagen über frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Zur filtrierten Lösung wurde nach dem Vermischen mit 52 g trockenem Ameisensäure-äthylester unter Feuchtigkeitsausschluss, N<sub>2</sub>-Atmosphäre und Turbinieren die abgekühlte Lösung von 26 g Kalium in einer Mischung von 180 cm<sup>3</sup> absolutem tert. Amylalkohol und 500 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol in dünnem Strahle zufließen gelassen. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das gelbe, mikrokristalline Kaliumsalz abgenutscht, mit einer Mischung gleicher Teile absolutem Alkohol und absolutem Äther gewaschen und im Vakuum während vier Stunden bei ca. 80° getrocknet. Ausbeute an rohem Kaliumsalz 82 g. Aus absolutem Alkohol kristallisierte eine Probe des pulverigen, hellgelben Produktes in bräunlichen, flachen Nadeln, die bei 205—210° schmolzen. Die Substanz ist sehr hygroskopisch und zersetzt sich bereits beim Umkristallisieren. Sie ist für die weiteren Umsetzungen rein genug.

#### ( $\alpha$ -Carbäthoxyäthylaminomethylen)-bernsteinsäure-dinitril (IVa).

38 g Kaliumsalz Vb, 40 g DL-Alanin-äthylester-hydrochlorid in 60 cm<sup>3</sup> Eisessig und 140 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol wurden eine halbe Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die ätherische Lösung wurde mit KHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der zähflüssige, braune Rückstand destillierte bei 0,02 mm und 195—200° Badtemperatur und lieferte 44,5 g (82% der Theorie) eines gelben, zähflüssigen Öles. Eine Probe aus der Mittelfraktion des nochmals destillierten Produktes wurde analysiert.

2,563 mg Subst. gaben 5,456 mg CO<sub>2</sub> und 1,391 mg H<sub>2</sub>O

1,995 mg Subst. gaben 0,359 cm N<sub>2</sub> (23°, 739 mm)

C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C	57,95	H	6,32	N	20,28%
(207,23)	Gef. „	58,09	„	6,07	„	20,18%

#### Carbäthoxymethylaminomethylen-bernsteinsäure-dinitril (IVb)<sup>1)</sup>.

20 g Kaliumsalz Vb und 19 g Glycin-äthylester-hydrochlorid wurden mit 70 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 30 cm<sup>3</sup> Eisessig eine halbe Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde wie oben aufgearbeitet. Das Rohprodukt destillierte bei 0,02 mm und 195—205° Badtemperatur und lieferte 19,8 g (75% der Theorie)

<sup>1)</sup> Die Versuche mit Glycinester wurden von Dr. *E. Sorkin* ausgeführt.

eines gelben, zähflüssigen Öles, das nach einigen Tagen kristallisierte. Umlösen aus Alkohol-Wasser gab farblose, rhombische Blättchen vom Smp. 57°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum während zwölf Stunden bei Zimmertemperatur getrocknet.

4,010 mg Subst. gaben 8,175 mg CO<sub>2</sub> und 2,031 mg H<sub>2</sub>O

1,939 mg Subst. gaben 0,372 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 730 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 55,95 H 5,74 N 21,75%  
(193,20) Gef. „ 55,63 „ 5,67 „ 21,62%

Die Substanz löst sich gut in Äthanol, Methanol und Chloroform, weniger gut in Äther.

2-Oxo-3-methyl-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]-pyrrol<sup>1)</sup>  
(bicyclisches Lactam) (VIIIa).

Zur abgekühlten Lösung von 8,3 g Kalium in einer Mischung von 60 cm<sup>3</sup> absolutem tert. Amylalkohol und 150 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wurde unter Feuchtigkeitsausschluss, N<sub>2</sub>-Atmosphäre und Turbinieren eine Lösung von 40 g IVa in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol zufließen gelassen. Unter Wärmenwicklung schied sich sofort ein bräunlichgelber Niederschlag aus. Nach dreistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde unter Turbinieren mit 200 cm<sup>3</sup> Eiswasser versetzt, die rot gefärbte, wässrige Phase abgetrennt und die Benzol-Amylalkohol-Lösung zweimal mit 2-n. NaOH nachgewaschen. Beim Ansäuern der vereinigten, alkalischen Auszüge mit 2-n. HCl fiel das Produkt als gelblicher kristalliner Niederschlag aus, der abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen wurde. Ausbeute 22,8 g. Aus dem Filtrat konnten durch Ausschütteln mit Chloroform noch 2,4 g gewonnen werden, total also 25,2 g (81,0% der Theorie). Zur Reinigung wurde das Produkt in heissem Chloroform unter Zugabe von wenig Methanol gelöst und durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Zur Analyse wurde noch zweimal umkristallisiert und im Hochvakuum zwei Stunden bei 80° getrocknet. Farblose Nadeln, Smp. 165–166° (bei ca. 140° Umwandlung in rhombische Blättchen).

3,664 mg Subst. gaben 8,018 mg CO<sub>2</sub> und 1,463 mg H<sub>2</sub>O

2,957 mg Subst. gaben 0,681 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 733 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 59,62 H 4,38 N 26,08%  
(161,16) Gef. „ 59,70 „ 4,44 „ 26,05%

Die Reaktion wurde in etwas geringerer Ausbeute auch mit Na-Methylat und Na-Äthylat im entsprechenden Alkohol ausgeführt.

Die Substanz ist gut löslich in Äthanol und Methanol, weniger gut in Chloroform und Äther, unlöslich in Petroläther und kaltem Wasser. Eine äthanolische Lösung gibt mit *Ehrlich's* Reagenz nach einigen Minuten eine hellrote Färbung.

2-Oxo-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]-pyrrol<sup>1)</sup>  
(bicyclisches Lactam) (VIIIb).

15 g IVb, in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und mit der Lösung von 3,3 g Kalium in einer Mischung von 22,0 cm<sup>3</sup> absolutem tert. Amylalkohol und 60 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol versetzt, gaben nach der obigen Aufarbeitung 10,4 g (91% der Theorie) des bicyclischen Lactams. Das gelbbraune Produkt war in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Eine Probe wurde dreimal aus einer Mischung gleicher Teile Methanol und Aceton umkristallisiert und zur Analyse während zwei Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Farblose, rhombische Blättchen, Zers. ab 280° (Umwandlung bei ca. 250°).

3,909 mg Subst. gaben 8,214 mg CO<sub>2</sub> und 1,129 mg H<sub>2</sub>O

1,690 mg Subst. gaben 0,428 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 737 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 57,14 H 3,43 N 28,56%  
(147,13) Gef. „ 57,34 „ 3,23 „ 28,57%

Die äthanolische Lösung der Substanz gibt mit *Ehrlich's* Reagenz nach einigen Minuten eine hellrote Färbung.

<sup>1)</sup> Ringbezeichnung nach *Patterson & Capell*, The Ringindex of Organic Compounds, New York 1940.

## Äthylaminomethylen-bernsteinsäure-dinitril (IVc).

5 g Kaliumsalz Vb und 2,8 g Äthylamin-hydrochlorid wurden mit 15 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 5 cm<sup>3</sup> Eisessig während 15 Minuten unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Äther unter Zusatz von wenig Chloroform verteilt. Die ätherische Lösung wurde mit KHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Destillation des zähflüssigen Rückstandes bei 0,02 mm und 140—145° Badtemperatur gab 3,3 g (71% der Theorie) eines schwach gelb gefärbten Öles, das beim Anreiben kristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Petroläther schmolzen die farblosen Nadeln bei 102—103°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum während drei Stunden bei 50° getrocknet.

3,992 mg Subst. gaben 9,087 mg CO<sub>2</sub> und 2,380 mg H<sub>2</sub>O

1,269 mg Subst. gaben 0,359 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 734 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 62,20 H 6,71 N 31,09%

(135,16) Gef. „ 62,12 „ 6,67 „ 31,40%

Die Substanz ist gut löslich in Äthanol, Methanol und Chloroform, weniger gut in Benzol und Äther.

## 2-Amino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VIIb).

2 g IVc wurden in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und unter Feuchtigkeitsabschluss und N<sub>2</sub>-Atmosphäre zu einer Lösung von 0,63 g Kalium in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gegeben. Das braun gefärbte Reaktionsgemisch wurde während zwei Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde wiederholt mit kleinen Portionen 2-n. HCl ausgeschüttelt und die vereinigten Auszüge unter Eiskühlung bis zur alkalischen Reaktion mit 2-n. NaOH versetzt, wobei sich das Aminopyrrol als Öl ausschied. Dieses wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, in einem Kragekölbchen bei 0,02 mm und 130—140° Badtemperatur destilliert, gab 1,7 g (85% der Theorie) eines farblosen Öles, das sich nach kurzer Zeit rot färbte. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum destilliert und sofort verbrannt.

3,987 mg Subst. gaben 9,086 mg CO<sub>2</sub> und 2,453 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> (135,16) Ber. C 62,20 H 6,71% Gef. C 62,19 H 6,89%

Die Substanz ist sehr unbeständig und färbt sich auch im Vakuum nach einigen Stunden dunkelrot. Ein Teil der Substanz wurde mit einem Tropfen Methanol versetzt und gut verschlossen bei -15° aufbewahrt. Nach einigen Tagen hatten sich wenige Kristalle gebildet. Nach nochmaliger Destillation kristallisierte das Produkt aus Chloroform-Petroläther beim Impfen in farblosen, abgeschnittenen Pyramiden, die bei 34—35° schmolzen und sich nach kurzer Zeit gelbbraun färbten.

## 2-Acetamino-1-äthyl-4-cyano-pyrrol (VIIc).

200 mg frisch destilliertes VIIb wurden mit 5 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid unter Feuchtigkeitsausschluss während 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, im Vakuum zur Trockene verdampft und der kristalline Rückstand im Molekularkolben bei 0,01 mm und 130° Badtemperatur sublimiert. Aus Chloroform-Petroläther kristallisierte das farblose Produkt in sehr feinen, verfilzten Nadeln, Smp. 154°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum während zwei Stunden bei 80° getrocknet.

3,635 mg Subst. gaben 8,165 mg CO<sub>2</sub> und 2,068 mg H<sub>2</sub>O

1,006 mg Subst. gaben 0,215 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 734 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 61,00 H 6,26 N 23,72%

(177,20) Gef. „ 61,30 „ 6,37 „ 23,72%

Die Substanz löst sich gut in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform, weniger gut in Benzol und Äther.

Phenylaminomethylen-bernsteinsäure-dinitril (IVd), bzw. Anil  
des Formylbernsteinsäure-dinitrils.

2,92 g Kaliumsalz Vb wurden in 3 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, mit 2,4 g Anilin versetzt und zur Lösung des Anilins 3 cm<sup>3</sup> Eisessig zugetropft. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde mit Wasser verdünnt und abkühlen gelassen, wobei sich 2,1 g Anilid abschieden. Durch Umlösen aus verdünntem Methanol wurden Nadeln vom Smp. 148—155° erhalten. Zur Analyse wurde noch zweimal aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert, wobei sich der Schmelzpunkt nicht änderte, und 30 Minuten bei 0,03 mm und 90° getrocknet. Das Präparat stellt vermutlich ein Gemisch der obigen Isomeren dar.

$C_{11}H_9N_3$  Ber. C 72,11 H 4,95 N 22,94%  
(183,20) Gef. „ 72,04 „ 4,71 „ 22,74%

Das Isomerengemisch ist löslich in Methanol, Aceton, weniger gut in Chloroform, schwer in Äther.

Nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 0,03 mm und 140° Badtemperatur schmolz die Substanz bei 148—149°. Nach einstündigem Kochen in Xylol und Umkristallisieren aus wässrigem Methanol wurden dünne Blättchen erhalten, welche bei 139—140° schmolzen. Zur Analyse wurde zwei Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,810 mg Subst. gaben 10,059 mg CO<sub>2</sub> und 1,682 mg H<sub>2</sub>O  
1,974 mg Subst. gaben 0,398 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (13°, 726 mm)

$C_{11}H_9N_3$  Ber. C 72,11 H 4,95 N 22,94%  
(183,20) Gef. „ 72,05 „ 4,94 „ 22,98%

Es dürfte hier eines der beiden Isomeren vorliegen.

2-Amino-1-phenyl-4-cyano-pyrrol (VIIId) und  
2-Acetamino-1-phenyl-4-cyano-pyrrol (VIIe).

1,8 g des obigen Isomerengemisches wurden mit der Lösung von 1,04 g Kalium in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol versetzt und zwei Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde am Vakuum eingeeengt, mit Wasser versetzt und zweimal ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde wiederholt mit kleinen Portionen 2-n. HCl extrahiert, die sauren Auszüge alkalisch gemacht und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterblieben 1,8 g Base als bräunlicher Sirup. Dieser färbte sich an der Luft rot, liess sich jedoch bei 0,03 mm unzersetzt bei 120° Badtemperatur destillieren. Mit HCl-Gas in Äther wurde ein unbeständiges Hydrochlorid gebildet.

1,8 g rohe Base wurden mit 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid während 10 Minuten auf 90° erwärmt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (2,2 g), der nach einiger Zeit kristallisierte, wurde aus Chloroform-Hexan umgelöst. Farblose, zugespitzte Stäbchen, Smp. 171°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Alkohol-Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum drei Stunden bei 80° getrocknet.

3,950 mg Subst. gaben 10,030 mg CO<sub>2</sub> und 1,725 mg H<sub>2</sub>O  
6,378 mg Subst. gaben 1,078 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 734 mm)

$C_{13}H_{11}ON_3$  Ber. C 69,32 H 4,92 N 18,66%  
(225,24) Gef. „ 69,29 „ 4,89 „ 18,89%

Die Reaktion mit *Ehrlich's* Reagenz war positiv.

## Methylierung des bicyclischen Lactams VIIIa zu IXa und Xa.

a) Mit Diazomethan. 2 g der Verbindung VIIIa wurden in 15 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und unter Eiskühlung und Umschütteln in kleinen Portionen ätherische Diazomethanolösung zugegeben. Nach Abklingen der N<sub>2</sub>-Entwicklung wurde mit einem Überschuss von Diazomethan während einer Stunde bei -15° stehen gelassen, dann mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Äther unter Zusatz von Chloroform gelöst, die Lösung mit 2-n. NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt lieferte aus Aceton-Petroläther umgelöst 1,3 g des N-Methylderivates IXa. Die Mutterlauge wurde im Va-

kuum eingedampft und der Rückstand (760 mg) an 23 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen bis zum Verhältnis 4:1 eluierten Fraktionen gaben 540 mg des O-Methylderivates Xa. Mit Petroläther-Benzol 1:4 und Benzol wurden noch 200 mg N-Methylderivat eluiert. Die N-Methylverbindung (total 1,5 g) kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen Nadeln, Smp. 178—79°. Eine Probe wurde zur Analyse noch zweimal umkristallisiert und während zwei Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

4,073 mg Subst. gaben 9,240 mg  $\text{CO}_2$  und 1,900 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 1,518 mg Subst. gaben 0,326  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (27°, 744 mm)  
 4,058 mg Subst. verbrauchten 7,115  $\text{cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ( $\text{NCH}_3$ -Best.)  
 $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3$  Ber. C 61,70 H 5,18 N 23,99 —  $\text{CH}_3$  8,58%  
 (175,18) Gef. „ 61,91 „ 5,22 „ 23,92 „ 8,79%

Die Substanz löst sich gut in Chloroform und Aceton, etwas weniger gut in Äthanol und Methanol, schlecht in Äther. In verdünntem NaOH ist sie unlöslich. Die äthanolische Lösung gibt mit *Ehrlich's* Reagenz eine hellrote Färbung.

Die O-Methylverbindung kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen, rechtwinkligen Blättchen vom Smp. 133—134°. Eine noch zweimal umkristallisierte Probe wurde zur Analyse im Hochvakuum zwei Stunden bei 70° getrocknet.

4,205 mg Subst. gaben 9,553 mg  $\text{CO}_2$  und 1,992 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 1,742 mg Subst. gaben 0,373  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (26°, 743 mm)  
 3,514 mg Subst. verbrauchten 5,994  $\text{cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (*Zeisel-Vieböck*)  
 $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3$  Ber. C 61,70 H 5,18 N 23,99 —  $\text{OCH}_3$  17,71%  
 (175,18) Gef. „ 61,99 „ 5,30 „ 23,90 „ 17,64%

Die Substanz löst sich in allen Lösungsmitteln etwas besser als die N-Methylverbindung. In 2-n. HCl und 2-n. NaOH ist sie unlöslich. Die äthanolische Lösung gibt mit *Ehrlich's* Reagenz eine kirschrote Färbung.

b) Mit Dimethylsulfat. Zu einer Lösung von 500 mg der Verbindung VIIIa in 2  $\text{cm}^3$  2-n. NaOH und 8  $\text{cm}^3$  Wasser wurden unter Umschütteln 400 mg Dimethylsulfat zuge tropft. Nach kurzer Zeit begann das Methylderivat in feinen Nadeln auszukristallisieren. Das Reaktionsgemisch wurde noch eine Stunde geschüttelt, dann die Kristalle abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (420 mg) schmolz bei 176—178°. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther schmolzen die farblosen Nadeln bei 178—179° und gaben mit dem unter a) beschriebenen N-Methylderivat keine Depression.

#### Methylierung des bicyclischen Lactams VIIIb zu IXb und Xb.

a) Mit Diazomethan. 1 g der Verbindung VIIIb wurde fein verrieben, in 30  $\text{cm}^3$  Methanol aufgeschwemmt und unter Eiskühlung und Turbinieren im Verlaufe von sechs Stunden mit kleinen Portionen ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Dann wurde nach Zugabe einiger Tropfen Essigsäure im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand unter gelindem Erwärmen mit ca. 10  $\text{cm}^3$  2-n. NaOH ausgezogen und abgenutscht. Aus dem alkalischen Filtrat konnten durch Ansäuern 530 mg Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Das methylierte, in 2-n. NaOH unlösliche Gemisch (460 mg) wurde an 14 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die ersten mit Petroläther-Benzol eluierten Fraktionen gaben 105 mg der O-Methylverbindung Xb. Die nächsten Fraktionen lieferten 350 mg der N-Methylverbindung IXb. Das N-Methylderivat kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen Nadeln vom Smp. 210° (ab ca. 160° Umwandlung). Eine noch zweimal umkristallisierte Probe wurde im Hochvakuum während zwei Stunden bei 80° getrocknet und analysiert.

3,364 mg Subst. gaben 7,320 mg  $\text{CO}_2$  und 1,267 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 1,454 mg Subst. gaben 0,338  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (24°, 742 mm)  
 8,528 mg Subst. verbrauchten 15,420  $\text{cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ( $\text{NCH}_3$ -Best.)  
 $\text{C}_8\text{H}_7\text{ON}_3$  Ber. C 59,62 H 4,38 N 26,08 —  $\text{CH}_3$  9,33%  
 (161,16) Gef. „ 59,38 „ 4,32 „ 26,18 „ 9,24%

Die Substanz ist wenig löslich in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform.

Das O-Methylderivat IXb kristallisierte aus Aceton-Petroläther in farblosen Nadeln vom Smp. 151°. Eine mehrmals umkristallisierte Probe wurde zur Analyse zwei Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,685 mg Subst. gaben 8,060 mg CO<sub>2</sub> und 1,406 mg H<sub>2</sub>O

1,983 mg Subst. gaben 0,456 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 745 mm)

2,624 mg Subst. verbrauchten 5,140 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Zeisel-Vieböck)

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 59,62 H 4,38 N 26,08 – OCH<sub>3</sub> 19,26%

(161,16) Gef. „ 59,69 „ 4,27 „ 25,99 „ 19,48%

Die Substanz löst sich in den oben angegebenen Lösungsmitteln etwas besser als die N-Methylverbindung.

b) Mit Dimethylsulfat. 500 mg der Verbindung VIIIb wurden in 2 cm<sup>3</sup> 2-n. NaOH und 8 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit 400 mg Dimethylsulfat wie die Verbindung VIIIa methyliert. Ausbeute 440 mg des N-Methylderivates IXb vom Smp. 210°.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung E. Thommen).

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Quarz-Spektrograph, Modell DU, aufgenommen.

### Zusammenfassung.

N-substituierte Aminomethylen-bernsteinsäure-nitrile der allgemeinen Formel IV gehen unter der Einwirkung von Alkalialkoholaten in  $\alpha$ -Aminopyrrolderivate VII über. Die in gleicher Weise erhältlichen Derivate des 1-Carbäthoxymethyl-2-amino-pyrrols (VIa und b) erleiden spontan einen weiteren Ringschluss und bilden bicyclische Lactame VIII. Letztere unterscheiden sich deutlich vom analog gebauten  $\alpha$ -Acetylamino-pyrrol (XV) durch ihre stark erhöhte Acidität und längerwellige Absorption im UV.

Ein Vergleich der Eigenschaften und Spektren des bicyclischen Lactams VIIIa mit jenen des entsprechenden N- und O-Methyläthers legt es nahe, für das Lactam einen mesomeren Zustand anzunehmen, der sich durch die Grenzformeln VIIIa, XIIIa und b umschreiben lässt. Die Resonanz zwischen diesen Grenzformeln ist durch den ebenen Bau des Lactams besonders begünstigt und wirkt sich auf die Acidität und die UV.-Absorption in charakteristischer Weise aus. Diese Tatsache tritt besonders beim Vergleich mit dem analog gebauten, jedoch monocyclischen 1-Äthyl-2-acetylamino-4-cyano-pyrrol (XV), in welchem die Resonanz eher gehindert ist, deutlich hervor.

Es werden andere in der Literatur beschriebene Fälle, in denen Ringschlüsse ohne weitere Veränderung des Chromophors bathochrom wirkten, erwähnt und darauf hingewiesen, dass die Änderung der UV.-Absorption wahrscheinlich auch eine Folge sterischer Resonanzbeeinflussung ist.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.